

RAFAEL LEITE PACHECO

**ESTUDOS CATEGORIZADOS COMO “AWAITING CLASSIFICATION” EM
REVISÕES SISTEMÁTICAS COCHRANE: FREQUÊNCIA, JUSTIFICATIVAS E
ADEQUAÇÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DO COCHRANE HANDBOOK**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

**São Paulo
2019**

RAFAEL LEITE PACHECO

**ESTUDOS CATEGORIZADOS COMO “AWAITING CLASSIFICATION” EM
REVISÕES SISTEMÁTICAS COCHRANE: FREQUÊNCIA, JUSTIFICATIVAS E
ADEQUAÇÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DO COCHRANE HANDBOOK**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Orientadora: Rachel Riera
Co-orientadora: Ana Luiza Cabrera
Martimbianco

**São Paulo
2019**

Pacheco, Rafael Leite

Estudos categorizados como “awaiting classification” em revisões sistemáticas Cochrane: frequência, justificativas e adequação às recomendações do Cochrane Handbook/ Rafael Leite Pacheco. - São Paulo, 2019.

XVI, 70f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências.

Título em inglês: Studies categorized as “awaiting classification” in Cochrane systematic reviews: frequency, justifications and adequacy to the Cochrane Handbook

1. Revisões Cochrane. 2. Awaiting Classification Studies. 3. Revisões sistemáticas. 4. Qualidade de relato.

DADOS DO ALUNO

1. Identificação

- Nome para publicação: Pacheco, RL
- Endereço residencial: Av 11 de Junho, 625, Ap 84.
CEP: 04041-052
- Telefone: (19) 9 9849 4045
- E-mail: rleitepacheco@hotmail.com
- Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5220382157272897>

2. Formação Acadêmica

- Curso de Graduação: Medicina (2012-2017): Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E MEDICINA
BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Álvaro Pacheco e Silva Filho

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Profa. Dra. Virgínia Fernandes
Moça Trevisani

RAFAEL LEITE PACHECO

**ESTUDOS CATEGORIZADOS COMO “AWAITING CLASSIFICATION” EM REVISÕES
SISTEMÁTICAS COCHRANE: FREQUÊNCIA, JUSTIFICATIVAS E ADEQUAÇÃO ÀS
RECOMENDAÇÕES DO COCHRANE HANDBOOK.**

BANCA EXAMINADORA

PRESIDENTE DA BANCA:

Profa. Dra. Rachel Riera

TITULARES:

Prof^a. Dr^a. Daniela Oliveira de Melo

Prof^a. Dr^a. Bruna Salani Mota

Prof^a. Dr^a. Paola Zucchi

SUPLENTE:

Prof. Dr. Aécio Flávio Teixeira de Góis

Dedicatória

Aos meus queridos pais, Izabel e Nelson, pelo constante incentivo ao estudo, pelo estímulo à conquista do conhecimento e pela eterna dedicação.

A minha professora Rachel Riera, pelo constante apoio e por ter me apresentado à pesquisa.

Aos meus amigos da Escola Paulista de Medicina, por todos os anos que se passaram e que ainda virão.

Agradecimentos

Aos meus pais Izabel e Nelson, exemplos de dedicação e superação. Espero que sintam no coração todo o profundo amor, carinho e admiração que tenho por vocês. Pelo apoio, pela confiança e pelo investimento em mim.

À minha família, pela inspiração profissional e pessoal, pelo estímulo e pelo companheirismo.

Aos amigos Mauro e Anderson, por todo apoio.

Aos professores Aécio e Carolina, por todas as tardes de companhia.

Aos amigos da Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências, pelo companheirismo e por tornarem meus dias mais alegres.

À minha amiga Carolina Cruz (Caru), por todo o companheirismo desde minha primeira iniciação científica.

À minha co-orientadora e amiga, Ana Luiza, por todos os projetos e finais de semana de trabalhos. E por sempre me ajudar a terminar as ideias que tenho.

À minha orientadora e eterna inspiração, Rachel. Por ter me ensinado tudo que sei, por todo o apoio e por nunca ter falado não para um novo projeto. Obrigado por me mostrar desde o início o quão fácil é ser feliz fazendo pesquisa.

Agradecimento especial

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio e concessão da bolsa de Mestrado.

Sumário

Dedicatória	VI
Agradecimentos.....	VII
Agradecimento especial	VIII
Sumário	IX
Lista de figuras	XI
Lista de tabelas	XII
Lista de quadros	XIII
Lista de abreviaturas, sinais e símbolos	XIV
RESUMO	XV
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	3
1.1.1 Objetivo geral	3
1.2 Pergunta da pesquisa.....	3
1.3 Hipótese	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Histórico sobre as revisões sistemáticas de intervenções em saúde	5
2.2 A Cochrane e as revisões sistemáticas Cochrane	6
2.3 Metodologia atualizada para a condução de revisões sistemáticas	8
2.3.1 Encontrando os estudos a serem incluídos	8
2.3.2 Selecionando e categorizando os estudos.....	10
2.3.3 Extração de dados.....	11
2.3.4 Avaliando o risco de viés dos estudos incluídos	12
2.3.5 Analisando e sintetizando os dados	12
2.3.6 Realizando análises adicionais: subgrupo e sensibilidade	15
2.3.7 Detecção do viés de publicação.....	16
2.4 Os “Awaiting Classification Studies” e as revisões sistemáticas Cochrane	16
2.5 Estudos de avaliação crítica e a “meta-research”	17
3 MÉTODOS	19
3.1 Desenho do estudo	20
3.2 Local	20
3.3 Critérios para seleção dos estudos	20
3.3.1. Critérios de inclusão	20
3.3.2 Critérios de exclusão	20
3.4 Busca e seleção dos estudos.....	20
3.5 Extração e gerenciamento dos dados.....	21
3.6 Método estatístico	22
3.6.1 Cálculo do tamanho da amostra	22
3.6.2 Análise estatística.....	22
3.7 Conflitos de interesse	22
4 RESULTADOS	23
4.1 Resultados da busca e caracterização dos estudos.....	24

4.2 Razões relatadas pelos autores das revisões Cochrane para considerar o estudo como “Awaiting Clasisfication Study”	24
4.3 Sugestão de justificativas adequadas e inadequadas para se considerar um estudo como “Awaiting Clasisfication Study” e exemplos de relato adequado de justificativas	27
4.4 Sugestão de <i>checklist</i> para autores de revisão sistemática, editores e revisores utilizarem quando encontrarem um possível “Awaiting Classification Study”	30
5 DISCUSSÃO	32
5.1 Resumo dos principais achados	33
5.2 Comparação com a literatura	34
5.3 Pontos fortes e limitações	34
5.4 Implicações para a prática	34
5.6 Implicações para a pesquisa	35
6 CONCLUSÃO	36
7 REFERÊNCIAS	38
8 ANEXOS	44
ABSTRACT	48
APÊNDICES	50
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	52

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura básica de uma revisão sistemática

Figura 2. Estágios de uma busca sistematizada para revisão sistemática

Lista de tabelas

Tabela 1. Distribuição do número de revisões sistemáticas por edição da Cochrane Library

Tabela 2. Razões relatadas pelos autores das revisões Cochrane para considerar o estudo como “*Awaiting Classification Study*”

Lista de quadros

Quadro 1. Diferenças entre revisões narrativas e sistemáticas

Quadro 2. Exemplos, por categoria, de justificativas inadequadas ou mal relatadas para considerar o estudo como “Awaiting Classification Study”

Quadro 3. Justificativas para considerar um estudo como “Awaiting Classification Study”

Quadro 4. Exemplos ficcionais e relato adequado de justificativas válidas para considerar um estudo como “Awaiting Classification Study”

Quadro 5. *Checklist* para autores de revisão sistemática, editores e revisores utilizarem quando encontrarem um possível “Awaiting Classification Study”

Lista de abreviaturas, sinais e símbolos

AC	<i>Awaiting Classification</i> (aguardando classificação)
ACS	<i>Awaiting Classification Study</i> (estudo aguardando classificação)
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Chi ²	Teste de qui-quadrado (chi-square test)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
EAV	Escala Analógica Visual
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
Embase	Excerpta Medica Database
I ²	Teste estatístico para heterogeneidade
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Análise por intenção de tratar
IV	Variância Inversa (<i>inverse variance</i>)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MA	Metanálise
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
M-H	Mantel-Haenszel
P	Valor de p (probabilidade de significância)
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
RevMan	Review Manager
RS	Revisão Sistemática
Unifesp	Universidade Federal de São Paulo
WHO	World Health Organization

RESUMO

Objetivos: Identificar as razões para considerar o estudo como “awaiting classification study” (ACS) em revisões sistemáticas Cochrane e propor um guia para relatar as decisões e categorizar o estudo como ACS.

Desenho de estudo e local: Estudo transversal de revisões sistemáticas Cochrane, conduzido na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Métodos: Foram avaliadas todas as revisões sistemáticas Cochrane de intervenção publicadas na Cochrane Library nas edições 1 a 6 do ano de 2019. As revisões foram identificadas manualmente na página da Cochrane Library e suas referências foram extraídas por dois pesquisadores independentes e organizadas em uma planilha padronizada pré-estabelecida. Divergências no processo de seleção e extração de dados foram resolvidas pela consulta de um terceiro pesquisador. As justificativas para considerar os estudos classificados como ACS foram então distribuídas em 13 categorias distintas.

Resultados: Foram incluídas 260 revisões sistemáticas que classificaram 462 estudos como ACS. As categorias mais frequentemente observadas para a classificação do estudos como ACS foram: ausência de informações suficientes para decidir sobre a inclusão ou não do estudo na revisão (111, 26,06%), justificativa não apresentada ou relatada de modo insuficiente (82, 19,25%), estudo finalizado mas sem resultados publicados (64, 15,02%) e texto completo indisponível (62, 14,56%). Outras justificativas foram mais infrequentes. Foi proposto um guia para autores, revisores e editores de revisões sistemáticas para facilitar e tornar o processo de classificação mais transparente. Também foi proposto um *checklist* que poderá ser útil para conduzir e relatar ACS em revisões futuras.

Conclusão: Os achados deste estudo mostraram que as principais justificativas para categorizar os estudos como ACS foram frequentemente inadequadas ou relatadas de modo inadequado pelos autores das revisões sistemáticas. Esta limitação pode comprometer a transparência, a confiança e a reprodutibilidade de revisões sistemáticas Cochrane. A adoção de um *checklist* padronizado pode ser uma estratégia inicial para melhorar este cenário. Ações futuras ainda são necessárias para entender melhor o impacto dos ACS em revisões sistemáticas Cochrane e outras revisões.

Conduzir uma síntese de evidências em saúde de modo sistemático implica na utilização de uma metodologia rigorosa para garantir a transparência e reduzir o risco de viés no processo de extração, avaliação crítica, síntese dos dados e relato dos resultados.

Selecionar e categorizar os estudos recuperados pela estratégia de busca são passos essenciais na condução de uma revisão sistemática e geralmente requer um esforço grande e repetitivo, o que aumenta o risco de erros ou decisões inapropriadas. Algumas condutas foram adotadas para prevenir estas circunstâncias indesejadas, visando aumentar a transparência e a reprodutibilidade de revisões sistemáticas. Apresentar uma lista completa com razões para excluir ou incluir estudos é uma das condutas essenciais (Higgins 2011, Shea 2019).

Quando os autores da revisão encontram um estudo relatado inadequadamente ou com o relato parcial, a decisão de incluir ou excluir o estudo pode não ser acurada, pois não existem informações suficientes para avaliar a adequação dos estudos quanto aos critérios de elegibilidade. Como o estudo pode contribuir com a análise no momento em que a informação indisponível tornar-se disponível, os autores da revisão podem escolher categorizar o estudo como “*Awaiting Classification Study*” (ACS). ACS, previamente conhecido como “estudo aguardando avaliação”, pode ser definido como um estudo que foi recuperado, mas não pode ser avaliado para a inclusão até que informações adicionais sejam obtidas (Higgins 2011).

As revisões sistemáticas Cochrane, geralmente apresentam tabelas com as características principais dos ACS. Nestas tabelas são apresentadas as informações possíveis de serem recuperadas, a justificativa para considerar o estudo como ACS e detalhes relacionados a todas as tentativas de obter informações adicionais para decidir sobre a elegibilidade do estudo (Higgins 2011). Além disso, os autores são encorajados a discutir o impacto da possível inclusão de ACS nos resultados e conclusão da revisão sistemática.

Apesar de a Cochrane ser considerada uma colaboração pioneira no desenvolvimento do método de condução de revisões sistemáticas, relatos recentes encontraram inconsistências entre as justificativas para considerar um estudo como ACS por autores Cochrane, ou decisões não transparentes durante o processo da revisão (Babic 2019a; Babic 2019b; Barcot 2019; Saric 2019).

Na verdade, avaliações formais do manejo e relato de ACS em revisões Cochrane não foram identificadas na literatura até o momento. Avaliar as principais

justificativas para considerar um estudo como ACS e analisar o relato destas justificativas são os pontos de partida para elucidar e padronizar este processo, e também para construir uma base científica para investigar o real impacto dos ACS nos achados de uma revisão sistemática.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar as justificativas para considerar um estudo como “*Awaiting classification*” em revisões sistemáticas Cochrane e propor um guia e um *checklist* para o manejo e o relato de decisões para considerar um estudo como “*Awaiting classification*”.

1.2 Pergunta da pesquisa

Como é o relato e o manejo dos estudos “*Awaiting classification*” em revisões sistemáticas Cochrane?

1.3 Hipótese

A hipótese desta pesquisa foi de que o manejo e o relato das justificativas para se considerar um estudo como “*Awaiting classification*” nas revisões Cochrane seriam inadequadas ou não padronizadas.

2.1 Histórico sobre as revisões sistemáticas de intervenções em saúde

Com o aumento da produção de ensaios clínicos randomizados (ECRs) na metade final do século XX, a atenção de um grupo de pesquisadores se voltou a um problema emergente: o acúmulo de evidências (Glass 1976). Muitos ECRs estavam sendo planejados e conduzidos para responder a uma mesma pergunta clínica, e nem sempre seus resultados eram concordantes. Algumas discussões começaram a surgir: como avaliar e comparar estes resultados? como interpretar a inconsistência nos achados? como encontrar todos os estudos que avaliavam um mesma pergunta?

Antes do final da década de 80 e início da década de 90, a tarefa de sintetizar o conhecimento era delegada principalmente às revisões narrativas (Chalmers 2002, Clarke 2018). Usualmente, um especialista da área escrevia uma síntese ampla sobre algum assunto. Os métodos para realizar uma revisão narrativa geralmente não eram (e ainda não são) bem estabelecidos, e cabia ao pesquisador identificar e escolher as referências e estudos que achava convenientes para embasar a sua crítica e a sua conclusão (Chalmers 2002).

Esta ‘subjetividade’ nas escolhas em uma revisão narrativa começou a ser questionada, e novos métodos mais transparentes começaram a ser estudados, o que contribuiu para o desenvolvimento de um novo método de síntese que hoje conhecemos como revisão sistemática (RS) da literatura (Chalmers 2002, Clarke 2018).

Diferentemente das revisões narrativas, as RS utilizam métodos planejados prospectivamente e menos enviesados o possível para sintetizar as evidências (Chalmers 2002). Uma RS é planejada para conseguir recuperar todos os artigos relevantes que foram produzidos, utiliza métodos claros e transparentes para a avaliação crítica dos estudos incluídos e sintetiza os dados da melhor maneira possível (Higgins 2011a). As principais diferenças entre a revisão narrativa e sistemática estão apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Diferenças entre revisões narrativas e sistemáticas

	Revisão narrativa	Revisão sistemática
--	-------------------	---------------------

Pergunta	Ampla	Específica
Busca das evidências	Restrita ao conhecimento prévio do autor principal	Ampla, sensível e reprodutível
Avaliação crítica dos estudos incluídos	Subjetiva	Mais objetiva, com ferramentas mais transparentes
Síntese dos dados	Qualitativa	Qualitativa ou quantitativa

Atualmente, pode-se definir uma revisão sistemática como a aplicação de estratégias que reduzem o risco de viés na busca, realizam uma avaliação crítica e sínteses de todos os estudos relevantes sobre determinada pergunta de pesquisa. (Clarke 2016). Para muitos, este desenho de estudo é hoje considerado o maior nível de evidências para qualquer que seja a pergunta de pesquisa na área de saúde (Clarke 2016, Higgins 2011a).

Na área da saúde, e principalmente na medicina, a história da ascensão da revisão sistemática como principal desenho de estudo vem em paralelo com o trabalho desenvolvido pela Colaboração Cochrane (hoje denominada Cochrane) desde a sua fundação (Chalmers 1993, Starr 2009, von Elm 2013).

2.2 A Cochrane e as revisões sistemáticas Cochrane

A Cochrane foi fundada em 1993, pela ação de Iain Chalmers e mais 77 pesquisadores. Neste mesmo ano, foi realizado o primeiro “Colloquium” da Colaboração, no qual os seguintes preceitos fundadores foram propostos: preparar, manter e disseminar revisões sistemáticas de intervenção atualizadas (Chalmers 1993, Starr 2009).

O nome da recém-criada colaboração foi inspirado no epidemiologista inglês Archibald (Archie) Cochrane, cuja produção e teoria científica inspirou não só o ressurgimento da síntese sistematizada de evidências na saúde, mas também o

movimento que ficou conhecido como a “Medicina Baseada em Evidências”. Em 1972, Archie publicou um livro intitulado “*Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*”, nos quais os conceitos de eficiência, efetividade, equidade em saúde foram discutidos (Cochrane 1972, Chalmers 1993). Em um momento posterior, Archie disse uma de suas mais célebres frases, que foi a ponto central para a inspiração da Cochrane “*It is surely a great criticism of our profession that we have not organized a critical summary, by speciality or subspeciality, adapted periodically, of all relevant randomised controlled trials*” (Chalmers 2008). Em tradução livre: “*É certamente uma grande crítica da nossa profissão, que nós não organizamos um resumo crítico, por especialidades e subespecialidades, adaptado (atualizado) periodicamente, de todos os ensaios clínicos randomizados.*”

Desde a sua fundação, a Cochrane e seus colaboradores atuaram no sentido de criar e desenvolver processos metodológicos para a condução de revisões sistemáticas minimizando o risco de vieses (Starr 2009). Sua estruturação foi baseada em “grupos editoriais”, o que hoje são chamados de “*Cochrane Review Groups*” (Grupos de Revisão Cochrane). Os grupos editoriais são divididos por áreas, com o principal objetivo de manter um catálogo atualizado de RS por tema (especialidade/subespecialidade) (Callister 2000).

O primeiro grupo editorial, fundado em conjunto com a Cochrane em 1993, foi denominado de *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. No final de 1994, foi lançada a *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*, uma biblioteca cujo objetivo era catalogar e facilitar o acesso às revisões e protocolos produzidos pelos grupos editoriais (Starr 2009).

Outro marco do início da Cochrane foi o lançamento de um *software* especializado para a condução de RS, chamado *Review Manager* (RevMan). A primeira versão foi disponibilizada ainda em 1993, e era acompanhada de um “manual” no qual os autores poderiam consultar os métodos e recomendações para a realização de RS (Starr 2009). Em 2019, este “manual”, atualmente conhecido como o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, foi atualizado para a sua sexta versão (Higgins 2019).

Atualmente, o *Handbook* da Cochrane é utilizado como guia de condução de revisões sistemáticas, e os seus 26 capítulos discutem a fronteira do conhecimento para síntese de revisões sistemáticas (Higgins 2019). Apesar de outros documentos ou textos também serem utilizados como guias de como se conduzir uma revisão sistemática, na área da saúde o Handbook é tido como a principal referência.

2.3 Metodologia atualizada para a condução de revisões sistemáticas

A estrutura central de uma RS é construída, simplificada, em torno de três eixos principais: a identificação de todos os estudos relevantes por uma busca ampla e irrestrita da literatura, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e a síntese dos resultados (**Figura 1**).

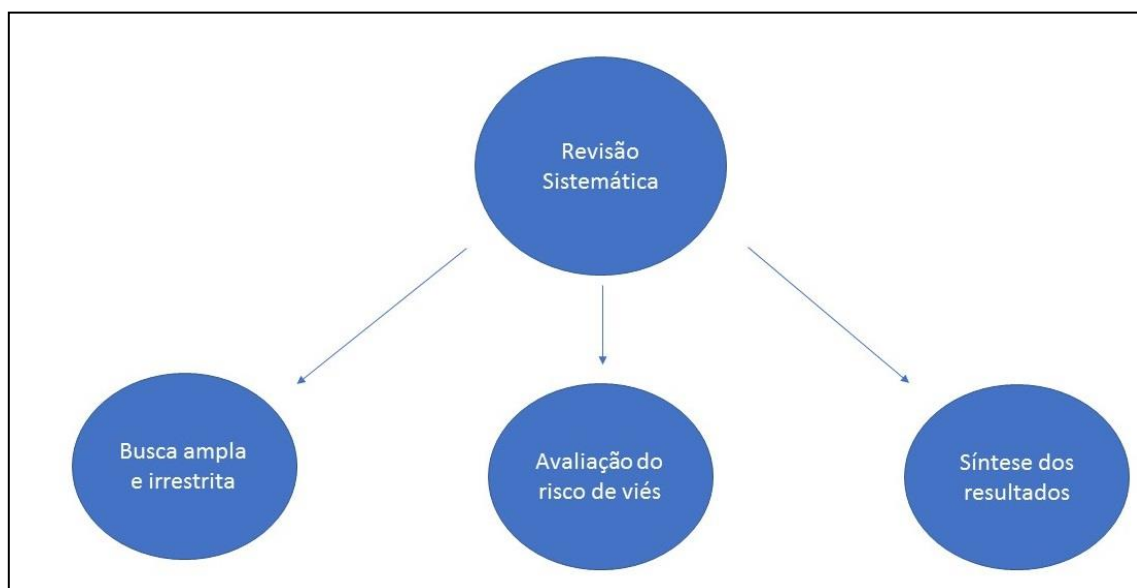


Figura 1. Estrutura básica de uma revisão sistemática

2.3.1 Encontrando os estudos a serem incluídos

No primeiro eixo principal, é realizada uma busca pelos estudos por meio de uma estratégia de busca sistematizada (**Figura 2**).

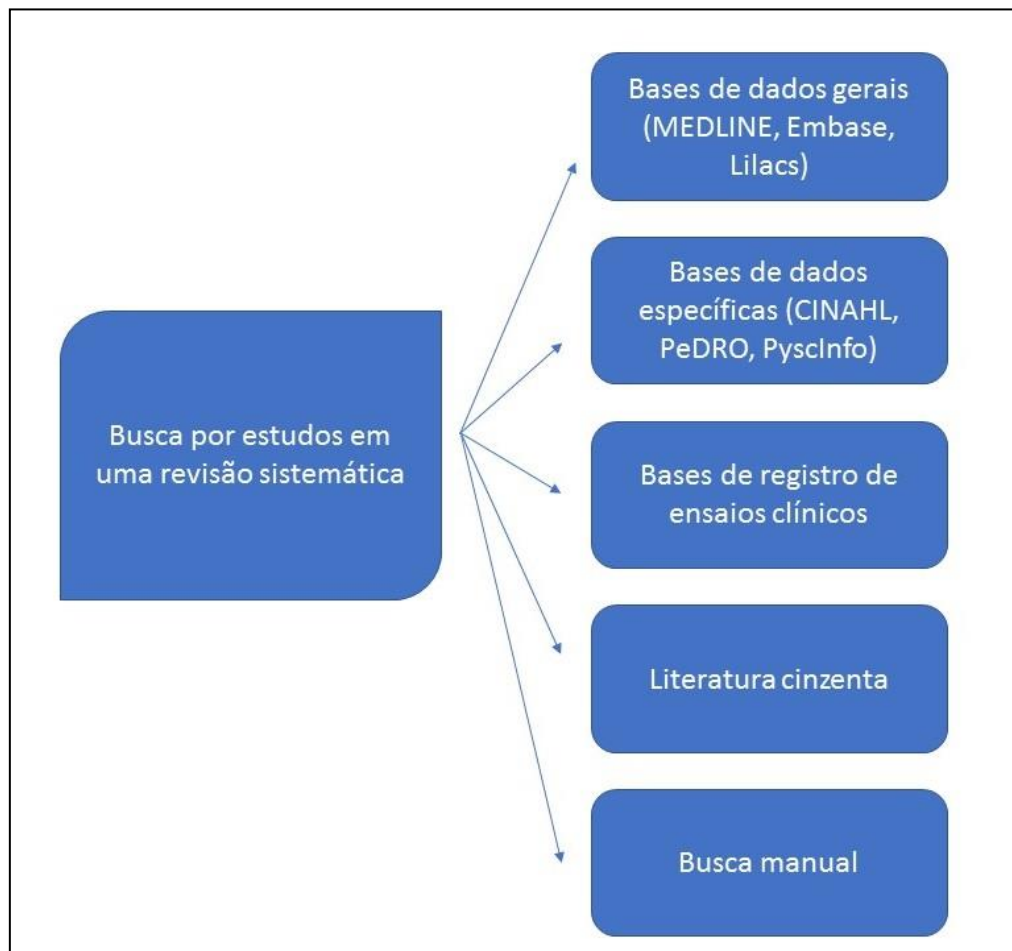


Figura 2. Estágios de uma busca sistematizada para revisão sistemática

Uma busca adequada para uma RS deve incluir as principais bases de dados gerais da literatura em saúde (MEDLINE, Embase, LILACS) e bases específicas que podem ser utilizadas caso-a-caso, como por exemplo a base CINAHL para perguntas relacionadas à enfermagem, a base PEDro para perguntas relacionadas à fisioterapia e a base PsycInfo para perguntas relacionadas à psicologia. Uma outra base importante é a base de registro de ensaios clínicos CENTRAL (Lefebvre 2011).

A estratégia de busca nestas bases eletrônicas deve ser realizada da maneira mais sensível possível, evitando a possível perda de estudos relevantes (Lefebvre

2011). Usualmente, uma busca eletrônica de RS recupera de centenas a milhares de referências.

Também é necessário buscar por estudos em andamento ou não publicados. A busca em bases de registro de ensaios clínicos (como o clinicaltrials.gov e a World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, WHO-ICTRP) é importante pois podem identificar estudos que foram concluídos, mas não publicados ou estudos que estão sendo conduzidos e que futuramente terão dados que poderão ser utilizados pela RS (Lefebvre 2011).

Existem algumas bases eletrônicas de literatura cinzenta que incluem estudos não publicados, como teses, como por exemplo a OpenGrey (Lefebvre 2011).

As buscas eletrônicas são complementadas pela busca manual por referências, que inclui: (a) leitura da lista de referências dos estudos incluídos, outras revisões da área e *guidelines* para a prática relevantes; (b) leitura de anais de congresso relevantes da área; (c) contato de especialistas do assunto sobre estudos em andamento ou não publicados e (d) contato com indústria farmacêutica sobre estudos não publicados.

Como o objetivo da RS é não perder nenhum estudo relevante, em nenhuma das etapas é aconselhável a exclusão de estudos quanto à data de publicação, idioma ou local de realização do estudo (Lefebvre 2011).

2.3.2 Selecionando e categorizando os estudos

Por utilizar uma estratégia muito ampla e sensível, a maioria das referências recuperadas pelas estratégias de busca não preencherão o critério de inclusão da RS. É preciso selecionar dentre todas as referências obtidas, aquelas que realmente preenchem o critério de elegibilidade do estudo (Higgins 2011b).

O processo de seleção geralmente ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, são lidos os títulos e resumos de todas as referências encontradas. As referências serão então classificadas em “excluídas na primeira fase”, quando claramente não preencherem o critério de inclusão, ou “potencialmente elegíveis”. Na segunda fase do processo, é checada a elegibilidade das referências “potencialmente elegíveis”, através

da leitura do texto completo do estudo e as referências serão então “incluídas” ou “excluídas na segunda fase” (Higgins 2011b).

Para evitar erro humano durante o processo de seleção, é aconselhável que ambas as fases de seleção sejam realizadas por dois pesquisadores independentes, e um terceiro pesquisador resolverá qualquer divergência. Por se tratar de centenas a milhares de referências, os autores de RS utilizam *softwares* que auxiliam o processo de seleção, como por exemplo o *Rayyan* (Ouzzani 2016) ou *Covidence* (Covidence 2019). Usualmente, também se relata em uma RS as razões para exclusão de cada referência excluída na segunda fase (Higgins 2011b).

Em posse das referências incluídas, os autores precisam codificar cada estudos. É muito comum um mesmo ECR, por exemplo, possuir múltiplas publicações, e é necessário agrupar todas as publicações em um único código para que não haja inclusão duplicadas de dados em uma metanálise, por exemplo (Higgins 2011b).

Um ponto peculiar do processo de seleção dos estudos, é que em alguns casos, não se consegue confirmar a elegibilidade dos estudos, e o julgamento entre “incluir” ou “excluir” fica comprometido (Higgins 2011b). Neste caso, o estudo deve ser categorizado como estudo aguardando classificação, ou ACS.

2.3.3 Extração de dados

Geralmente os dados dos estudos incluídos são extraídos em formulários pré-estabelecidos de extração de dados, que devem ser planejados na fase de desenvolvimento do protocolo (Higgins 2011b). O formulário de extração deve conter informações relevantes para a condução da RS, como por exemplo, informações gerais do estudo, dados metodológicos que irão auxiliar na avaliação do risco de viés, dados numéricos que irão ser utilizados nas análises e fontes de financiamento e conflito de interesse. Novamente, o processo de extração de dados é muito útil quando a RS inclui muitos estudos ou apresenta estudos com múltiplas publicações. Para também evitar erro humano, é aconselhável que a extração de dados seja realizada em duplicata por dois pesquisadores independentes, e que um terceiro avaliador resolva as discordâncias (Higgins 2011b).

2.3.4 Avaliando o risco de viés dos estudos incluídos

Após o processo de seleção, codificação e extração de dados os autores de uma RS podem começar a avaliar o risco do viés dos estudos incluídos: o segundo eixo principal de uma RS .

De forma geral, são utilizadas ferramentas para a avaliação dos vieses mais importantes que ocorrem durante a condução de cada tipo de estudo que for incluído na RS (Higgins 2011c).

Um erro muito comum ocorre quando autores excluem estudos da revisão sistemática baseado na avaliação do risco de viés. Novamente, um dos objetivos da revisão sistemática é incluir e avaliar criticamente os estudos e apresentar ao leitor os achados de maneira clara e transparente (Higgins 2011c). Para avaliar o risco de viés um estudo tem de ser incluído, e, portanto, não faz sentido excluí-lo. Uma das maiores vantagens da RS frente às revisões narrativas são a transparência e a reprodutibilidade, e excluir estudos devido a julgamento são exatamente o oposto desses dois conceitos (Higgins 2011c).

Excluir estudos com alto risco de viés faz com que muita informação seja perdida, e somente é possível avaliar o risco de viés. O impacto que um estudo com alto risco de viés teve em cada análise deve ser discutido e investigado em outro momento durante a condução da RS.

Também para se evitar erro, o processo de julgamento deve ser realizado por dois pesquisadores independentes, com um terceiro avaliador julgando as discordâncias. Cada julgamento deve ser justificado e apresentado no relato final da RS. Alguns autores apresentam um coeficiente de concordância para o julgamento dos dois avaliadores, mas esta análise é opcional, uma vez que o que vale é o julgamento final, realizada por consenso com o terceiro avaliador.

2.3.5 Analisando e sintetizando os dados

Após a avaliação do risco de viés é possível sintetizar os dados extraídos dos estudos incluídos: o terceiro grande eixo da RS.

O processo de análise de dados deve seguir estritamente o planejamento no protocolo da RS e qualquer desvio deve ser relatado e justificado. A síntese de dados pode ser realizada de maneira narrativa ou de maneira quantitativa, quando possível.

O conceito de metanálise (MA) entra apenas nessa parte da RS. Muitas pessoas continuam a tratar “metanálise” como um desenho de estudo, quando na verdade ela é geralmente utilizada numa das fases da RS. Esta confusão se dá principalmente pelo fato de que as primeiras sínteses sistematizadas de evidência eram chamadas por “síntese de pesquisas” ou simplesmente “metanálises”, termo que logo foi substituído por RS (Deeks 2011).

A MA é uma das formas de se sintetizar dados provenientes de estudos distintos. As MA mais prevalentes são as cumulativas, onde os dados dos estudos são utilizados de forma ponderada para uma estimativa combinada. Em uma MA cumulativa, a medida de efeito (diferenças de média, risco relativo, razão de chances, etc.) de cada estudo individual, será incluindo em uma nova análise, resultando em uma medida de efeito da MA (Deeks 2011, Higgins 2003).

A decisão de se realizar uma MA em uma RS deve ser baseado na heterogeneidade dos estudos incluídos (Boreinstein 2017). Existe uma divisão conceitual entre a heterogeneidade (diversidade) metodológica e clínica. A heterogeneidade metodológica se refere a aspectos metodológicos dos estudos incluídos, como pela forma de como o estudo definiu o que era um desfecho e como ele foi avaliado. A heterogeneidade (diversidade) clínica, é mais intuitiva, e se refere à aspectos relacionados às características dos pacientes incluídos ou das intervenções administradas (Boreinstein 2017).

Então, em toda RS os pesquisadores precisam considerar à diversidade clínica e metodológica dos estudos e julgar se combiná-los faz ou não sentido, ou seja, se o resultado da síntese faça sentido. A realização de MA é uma escolha dos pesquisadores, que deve ser justificada no relato final da RS (Boreinstein 2017, Higgins 2003, Higgins 2011c).

As heterogeneidades clínica e metodológica podem refletir em uma heterogeneidade estatística entre os estudos, que é observada como a presença de uma variabilidade dos efeitos dos estudos incluídos maior do que a esperada ao acaso.

A avaliação da heterogeneidade entre os estudos começa com a inspeção visual do gráfico de floresta. Caso não haja sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos, há uma grande indicação da presença de heterogeneidade estatística (Higgins 2003).

Existe também um teste de hipótese muito utilizado para a avaliação da heterogeneidade, o teste do χ^2 (lê-se qui quadrado). É um simples teste de hipóteses no qual a hipótese nula é a de que não há variação nas estimativas observadas maior que a esperada pelo acaso. Apesar de ser bastante fácil entender o funcionamento, a interpretação de um teste do χ^2 é mais difícil. Na maior parte das MA, o teste do χ^2 tem baixo poder, e falsos negativos são muito comuns. Por esse motivo, o corte de significância é geralmente aumentado para $p>0.1$. Alguns autores questionam a relevância do χ^2 , pois acreditam que sempre haverá heterogeneidade, tornando o teste do χ^2 pouco relevante independentemente de seu resultado (Borenstein 2017, Higgins 2011c).

Outra medida comumente usada para se avaliar a heterogeneidade é o teste do I^2 , que foca não em detectar a heterogeneidade, mas sim avaliar o impacto desta na MA (Higgins 2003). De fato, o teste do I^2 é uma medida de inconsistência, pois descreve a quantidade (porcentagem) da variabilidade nas estimativas devido a heterogeneidade e não ao acaso. O teste do I^2 é uma medida relativa, pois relaciona a variabilidade que não pode ser explicada pelo acaso com a que pode e seu resultado é expresso sempre em uma porcentagem. Apesar de não haver corte definido, altos valores de I^2 (máximo 100%) indicam que toda a variabilidade não pode ser explicada pelo acaso e valores baixos (mínimo 0%) indicam que a variabilidade pode ser explicada completamente pelo acaso (Higgins 2003).

Após entender o que é heterogeneidade podemos prosseguir para os modelos de MA (Borenstein 2010). Os dois mais comuns na área da saúde são as de efeito fixo ou a de modelos aleatórios e ambas tratam a heterogeneidade de maneira muito distinta, fazendo com que a interpretação do resultado da MA seja muito diferente (Borenstein 2010).

Em uma MA de efeito fixo, assume-se que existe apenas um efeito verdadeiro (fixo, comum), e que todos os estudos estimam este mesmo efeito fixo. Desse modo, a

MA de efeito fixo assume que não há heterogeneidade entre os estudos, e que toda variabilidade observada vai ser decorrente do acaso (Borenstein 2010).

Já em uma MA de efeitos randômicos (aleatórios), assume-se cada estudo estima um efeito verdadeiro e que a variabilidade nas estimativas decorre não só devido ao acaso, mas também devido às diferenças dos efeitos verdadeiros de cada estudo. Uma MA de efeitos randômicos, adiciona um componente inter-estudo na variabilidade dos efeitos observados. Desse modo, a MA de efeitos randômicos incorpora a heterogeneidade de modo a estimar o centro da distribuição de efeitos verdadeiros dos estudos incluídos. Por se assumir que essa distribuição de efeitos verdadeiros é normal, considera-se que os estudos incluídos sejam uma amostra randômica (aleatória) de todos os estudos possíveis (Borenstein 2010).

Em uma MA de efeitos fixos, a estimativa final é do próprio efeito fixo, comum, enquanto que em uma MA de efeitos randômicos se estima o centro da distribuição dos efeitos aleatórios, mas não há informações sobre a sua dispersão. Por esse motivo é errado interpretar ambos modelos da mesma maneira, o que comumente acontece em RS publicadas (Borenstein 2010).

Por assumir que estudos diferentes medem efeitos diferentes, a MA de efeitos randômicos faz muito mais sentidos, pois os ECRs sempre irão apresentar certo grau de diversidade clínica. Em adicional, um cenário no qual não haja heterogeneidade, o modelo randômico se reduz ao modelo fixo, pois o componente da variabilidade inter-estudo é zero, sobrando apenas a variabilidade intra-estudo (decorrente do acaso). É daí que em a frase: “não há custos em se optar pelo modelo de efeitos randômicos” (Borenstein 2010).

A escolha pelo modelo deve ser pré-planejada e descrita no protocolo da RS e sempre precisar ser baseada na presunção da presença de heterogeneidade entre os estudos incluídos. Um erro histórico foi atribuir cortes de valores de I^2 para selecionar o tipo de modelo, o que é inadequado, pois o I^2 é uma medida relativa, e não absoluta de heterogeneidade (Borenstein 2017).

2.3.6 Realizando análises adicionais: subgrupo e sensibilidade

Análises de subgrupos são utilizadas para comparar características entre subgrupos de participantes e é uma ferramenta muito utilizada em pesquisas clínicas (Higgins 2011c). Em uma revisão sistemática de dados agregados, dificilmente os dados são dados separados para análises de subgrupo planejadas pelo protocolo de RS. Geralmente, se analisa subgrupos de estudos que tiveram critérios de inclusão diferentes quanto à característica que está sendo analisada (Higgins 2011c).

2.3.7 Detecção do viés de publicação

Outro passo fundamental da condução de uma RS é a detecção e investigação do possível impacto do viés de publicação no resultado das MA (Sterne 2011). O viés de publicação ocorre quando por qualquer que seja o motivo, algum grupo de estudos possui mais chance de ser publicado (ou incluído na RS), o que enviesaria o resultado (Sterne 2011). Geralmente, isto ocorre pelo favorecimento de estudos “positivos”, ou seja, aqueles com resultado estatisticamente significativo favorecendo a intervenção. Historicamente, existe uma maior probabilidade de que estes estudos sejam publicados, fazendo com que os resultados de uma eventual MA favoreça a intervenção (Sterne 2011).

O meio mais utilizado para se detectar o viés de publicação, e atualmente o único disponível pelo RevMan, é a inspeção visual de “gráficos de funil” (Sterne 2011). Vários métodos estatísticos foram desenvolvidos para também se estimar o viés de publicação, mas ainda não foram incorporados pelo *software* da Cochrane (Sterne 2011).

2.4 Os “Awaiting Classification Studies” e as revisões sistemáticas Cochrane

Como mencionado anteriormente, em alguns casos, não se consegue confirmar a elegibilidade de um estudo durante o processo de seleção e categorização dos estudos recuperados pela estratégia de busca.

Como o estudo pode contribuir com os resultados ou até mesmo mudar a conclusão da revisão no momento em que a informação indisponível torne-se disponível, os autores da revisão podem categorizar o estudo como ACS. Um ACS pode ser definido como um estudo que foi recuperado, mas que não pode ser avaliado

apropriadamente quanto a seus critérios de elegibilidade até que informações adicionais sejam recuperadas (Higgins 2011b).

As revisões sistemáticas Cochrane, geralmente apresentam tabelas com as características principais dos ACS. Nestas tabelas são apresentadas as informações possíveis de serem recuperadas, a justificativa para considerar o estudo como ACS e detalhes relacionados a todas as tentativas de obter informações adicionais para decidir sobre a elegibilidade do estudo (Higgins 2011b). Além disso, os autores são encorajados a discutir o impacto da possível inclusão de ACS nos resultados e conclusão da revisão sistemática. Também é necessário que os ACS sejam dispostos e relatados no fluxograma de disposição do processo de seleção dos estudos da RS (fluxograma PRISMA) (Liberati 2019).

2.5 Estudos de avaliação crítica e a “*meta-research*”

Estudos de avaliação crítica da literatura são importantes por algumas razões. A ciência é um processo conduzido por humanos, e está predisposta a sofrer vieses e distorções (Ioannidis 2015, Ioannidis 2018). A avaliação crítica da produção e dos métodos científicos deve ser encorajada para se determinar a validade interna e a confiança que se pode ter nos seus achados (Ioannidis 2015, Ioannidis 2018). A avaliação crítica pode ser a melhor forma de se aprender com erros do passado e evitar futuros desperdícios de recursos na área da saúde (Chalmers 2009, Glasziou 2014, Yordanov 2015).

Entender exatamente como diferentes vieses, características ou limitações metodológicas podem influenciar nos resultados de uma pesquisa, parece ser um caminho para o aprimoramento científico e para que os achados se aproximem da verdade.

Recentemente, a discussão em torno destes pensamentos, levaram a criação do termo “*meta-research*”, ou “a pesquisa na pesquisa” (Ioannidis 2018). Em uma definição mais elaborada, em tradução livre, “*meta-research* é a pesquisa na pesquisa: seus métodos, relatos, reprodutibilidade, avaliação e incentivos” (Ioannidis 2018).

Essencialmente, a “*meta-research*” já está inserida no processo de condução de uma revisão sistemática quando avalia-se o risco de viés dos estudos primários identificados. Com a disseminação e o crescente número de publicações de revisões sistemáticas (Bastian 2010), estudos de “*meta-research*” que avaliam os métodos adotados em uma revisão sistemática se tornaram necessários e relevantes (Ioannidis 2015), e hoje são extremamente difundidos e discutidos na literatura (Puljak 2019a, Puljak 2019b, Puljak 2019c).

Mesmo as revisões sistemáticas Cochrane, reconhecidas pelo seu alto rigor metodológico, estão sendo avaliadas (Babic 2019a; Babic 2019b; Barcot2019; Saric 2019).

Várias características metodológicas destas revisões tem sido analisadas na literatura, mas até o momento não havia sido realizada uma avaliação sistematizada dos métodos e critérios relacionados aos ACS.

3.1 Desenho do estudo

Estudo transversal descritivo. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp (CEP 9888260619) (**Anexo 1**).

3.2 Local

Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Unifesp.

3.3 Critérios para seleção dos estudos

3.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas Cochrane de intervenção publicadas na Cochrane Library nas edições 1 a 6 de 2019.

3.3.2 Critérios de exclusão

Qualquer revisão sistemática que não avaliou uma intervenção, incluindo revisões de teste diagnóstico, revisão de revisões sistemáticas ou revisões de prognóstico. Também foram excluídos os protocolos de revisões sistemáticas e as revisões retiradas da Cochrane Library (marcadas como “*withdraw*” - excluídas).

3.4 Busca e seleção dos estudos

Os estudos foram identificados pela página da Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/table-of-contents>) e suas referências foram extraídas manualmente por dois pesquisadores (ALCM, RLP). Os incluídos estudos foram planilhados para a extração de dados.

3.5 Extração e gerenciamento dos dados

Os dados foram extraídos por meio de uma planilha pré-estabelecida no Excel por dois pesquisadores independentes (ALCM e RLP). Qualquer divergência foi resolvida pela consulta de um terceiro pesquisador (RR).

Os seguintes dados gerais das revisões sistemáticas foram extraídos:

- Grupo (*Cochrane Review Group*) de origem;
- Edição e data de publicação;
- Número de estudos classificados como ACS;
- Justificativas para considerar o estudo como ACS.

Os estudos classificados como ACS foram então organizados em uma das seguintes 13 categorias:

1. Aguardando a tradução do estudo;
2. Alta porcentagem de perdas no estudo;
3. Autores do estudo tinham conflito de interesse;
4. Dados numéricos (quantitativos) indisponíveis para a extração de dados para realização de uma metanálise / sem dados numéricos relatados;
5. Desfecho de interesse não foi relatado (ou não foi “adequadamente/suficientemente” relatado);
6. Estudo em andamento/ registro de protocolo de um ECR/ Sem informação suficiente sobre o estado do estudo;
7. Estudo finalizado mas sem resultados publicados;
8. Estudo não foi adequadamente relatado;
9. Estudo publicado após o termino da revisão sistemática (ou resultados disponíveis após o final da revisão sistemática);
10. Justificativa não relatada/ relatada de maneira incompleta;
11. População de interesse era um subgrupo da análise relatada (ou dados para o subgrupo de interesse não estavam disponíveis);
12. Sem informações suficientes para incluir ou excluir;
13. Texto completo indisponível (ou apenas um resumo de congresso ou relato imparcial encontrado).

3.6 Método estatístico

3.6.1 Cálculo do tamanho da amostra

Não foi realizado cálculo do tamanho da amostra. A amostra incluída foram todas as RS publicadas nas edições 1 a 6 de 2019. O objetivo foi incluir um número representativo de revisões sistemáticas, que englobasse o maior número de grupos editoriais.

3.6.2 Análise estatística

Foi realizada a estatística descritiva, com cálculo de frequências absolutas e em porcentagens. Foi também realizada a sumarização de estatística descritiva com medidas resumo e em tabelas. Todas as análises foram efetuadas nos software *Microsoft® Excel®* 2016.

3.7 Conflitos de interesse

Não existiram conflitos de interesse financeiros e não financeiros relacionados a este estudo.

4.1 Resultados da busca e caracterização dos estudos

Após a seleção manual no site da Cochrane Library, 260 RS de intervenções foram incluídas. Os números de registro na Cochrane Library de todas as revisões avaliadas estão apresentados no **Anexo 1**.

Após a avaliação inicial, 163 das 260 (62,7%) RS não continham nenhum ACS e 97 das 260 (37,3%) RS continham pelo menos um ACS. Os números de registro na Cochrane Library de todas as revisões com pelo menos um ACS estão apresentados no **Anexo 2**.

O número total de ACS incluídos foi de 426 (variando de 1 a 30 nas RS com pelo menos um ACS).

A distribuição do número de RS por edição está presente na **Tabela 1**.

Tabela 1. Distribuição do número de revisões sistemáticas por edição da Cochrane Library

Edição	Número de revisões sistemáticas	Número de revisões sistemáticas com pelo menos um estudo “<i>awaiting classification</i>”
1	45	24
2	40	11
3	50	25
4	40	11
5	42	18
6	43	8

4.2 Razões relatadas pelos autores das revisões Cochrane para considerar o estudo como “Awaiting Classification Study”

As razões, por categorias, para considerar o estudo como ACS estão apresentadas na **Tabela 2**. No **Quadro 2**, estão sumarizados os exemplos de justificativas inadequadas ou mal relatadas para se considerar o estudo como ACS.

Tabela 2. Razões relatadas pelos autores das revisões Cochrane para considerar o estudo como “*Awaiting Classification Study*”

Razões fornecidas	Ocorrência* Número absoluto (%)
Aguardando a tradução do estudo	9 (2.11%)
Alta porcentagem de perdas no estudo	1 (0.23%)
Autores do estudo tinham conflito de interesse	1 (0.23%)
Dados numéricos (quantitativos) indisponíveis para a extração de dados para realização de uma meta-análise / sem dados numéricos relatados	6 (1.4%)
Desfecho de interesse não foi relatado (ou não foi “adequadamente/suficientemente” relatado)	5 (1.17%)
Estudo em andamento/ registro de protocolo de um ECR/ Sem informação suficiente sobre o estado do estudo	38 (8,92%)
Estudo finalizado mas sem resultados publicados	64 (15.02%)
Estudo não foi adequadamente relatado	4 (0.94%)
Estudo publicado após o termino da revisão sistemática (ou resultados disponíveis após o final da revisão sistemática)	7 (1.64%)
Justificativa não relatada/ relatada de maneira incompleta	82 (19.25%)
População de interesse era um subgrupo da análise relatada (ou dados para o subgrupo de interesse não estavam disponíveis)	36 (8.45%)
Sem informações suficiente para incluir ou excluir	111 (26.06%)
Texto completo indisponível (ou apenas um resumo de congresso ou relato imparcial encontrado)	62 (14.56%)

*considerando todos os 426 *Awaiting Classification Studies* incluídos. ECR: Ensaio Clínico Randomizado.

Quadro 2. Exemplos, por categoria, de justificativas inadequadas ou mal relatadas para considerar o estudo como “Awaiting Classification Study”

Categoria	Justificativa (tradução livre)
Alta porcentagem de perdas no estudo	<p>“...this study was likely to be compromised by excess loss to follow-up...” (Lenza 2013)</p> <p>Tradução livre: O estudo provavelmente foi comprometido pelo número excessivo de perdas no seguimento...</p>
Autores do estudo tinham conflito de interesse	<p>“Two of the study authors were employees of the intervention being assessed and funding was also supplied by them...” (Lethaby 2019)</p> <p>Tradução livre: Dois dos autores dos estudos eram funcionários da (empresa) responsável pela intervenção e o financiamento também foi fornecido por eles.</p>
Dados numéricos (quantitativos) indisponíveis para a extração de dados para realização de uma meta-análise / sem dados numéricos relatados	<p>“One study is awaiting classification ... due to missing group denominators. No usable data due to missing group denominators.” (Keats 2019)</p> <p>Tradução livre: Um estudo (foi considerado) como ACS devido à falta de denominadores nos grupos. Nenhum dado útil devido a falta de denominares nos grupos.</p> <p>“One is a stepped wedge design and the results presented are not in a form that can be used in this analysis.” (Choi 2019)</p> <p>Tradução livre: Um estudo é um ensaio clínico <i>stepped wedge</i> e não possui resultados apresentados em uma forma que possa ser utilizado nesta análise.</p>
Estudo em andamento/ registro de protocolo de um ECR/ Sem informação suficiente sobre o estado do estudo	<p>“One additional study is classified as 'awaiting classification', as the recruiting process has not finished yet ...” (Machmutow 2019)</p> <p>Tradução livre: Um estudo adicional foi classificado como ACS pois o período de recrutamento ainda não terminou...</p>
Estudo finalizado mas sem resultados publicados	<p>“Note that the protocol is published, and the trial has been concluded. Analyses are currently being performed...” (Santiago 2019)</p> <p>Tradução livre: O protocolo foi publicado, e o ensaio clínico foi concluído. Análises estão sendo realizadas no momento...</p> <p>“The manuscript presenting results has been drafted and submitted to journals for review...” (Santiago 2019)</p> <p>Tradução livre: O manuscrito apresentando os resultados foi escrito e submetido a um periódico para revisão por pares</p> <p>“We identified one study that is awaiting classification as the trial has been completed but it has not yet been fully published...” (Boyd 2019)</p> <p>Tradução livre: Nós identificamos um como ACS pois o ensaio clínico foi completado, mas o resultados ainda não foram publicado na integra.</p>
Estudo não foi adequadamente relatado	<p>“After careful consideration, we decided to place this study in the 'awaiting assessment' category, because the main results reported for the two relevant groups in our Comparison 1 were identical and we feel this unusual scenario requires further clarification. We also found a discrepancy in the article for weight gain, where slightly different results were provided in the table compared to text, and an instance where the percentage events had</p>

	<p><i>not been calculated correctly. We are engaging with the study author in order to clarify these findings.” (Schoonees 2019)</i></p> <p>Tradução livre: Após consideração cuidadosa, nós decidimos considerar este estudo como ACS, pois os principais resultados relatados pelos dois grupos relevantes da comparação 1 eram idênticos e sentimos que este cenário incomum requer mais esclarecimentos. Também encontramos uma discrepância no artigo para o ganho de peso, os quais resultados pouco diferentes foram relatados na tabela em comparação com o texto, e um caso onde as porcentagens dos eventos não foi calculado corretamente. Estamos entrando em contato com os autores do estudo para esclarecer estes achados.</p> <p><i>“Maggs 1963 is a comparative study of lithium carbonate in the treatment of manic illness but the full-text report is ambiguous...” (McKnight 2019)</i></p> <p>Tradução livre: (O estudo de) Maggs 1963 é um estudo comparativo de carbonato de lítio no tratamento de transtorno maníaco, mas o relato completo do texto é ambíguo.</p>
Estudo publicado após o término da revisão sistemática (ou resultados disponíveis após o final da revisão sistemática)	<p><i>“Classified as awaiting classification because the study was only published shortly before the publication of this review and does not report outcomes for ‘Summary of findings’ table.” (Madsen 2019)</i></p> <p>Tradução livre: Classificado como ACS pois o estudo foi publicado logo após a publicação da revisão sistemática e não relata desfechos para a tabela de resumo dos achados</p>
Justificativa não relatada/relatada de maneira incompleta	<p><i>“Information from a journal article (Clinical Oncology, 1994) available, no further information received from study Authors.” (Schouten 2019)</i></p> <p>Tradução livre: Informações de um artigo científico disponível, porém sem informações adicionais recebidas dos autores do estudo</p> <p><i>“Unable to contact the author for information. It is unlikely that the results will be published.” (Strippoli 2019)</i></p> <p>Tradução livre: Impossibilitado de contatar o autor para informações. É improvável que os resultados deste estudo sejam publicados.</p> <p><i>“Awaiting final team decision on classification/new type of intervention.” (Bidonde 2019)</i></p> <p>Tradução livre: Aguardando a decisão final do time sobre a classificação/novo tipo de intervenção.</p>

ACS: awaiting classification study

4.3 Sugestão de justificativas adequadas e inadequadas para se considerar um estudo como “Awaiting Classification Study” e exemplos de relato adequado de justificativas

Frente ao grande número de justificativas inadequadas ou relatadas de modo inadequado, o **Quadro 3** sumariza as justificativas adequadas e inadequadas para

se considerar um estudo como ACS. O **Quadro 4** apresenta exemplos de relatos adequados que podem ser usados de modelo em futuras RS que incluam ACS.

Quadro 3. Justificativas para considerar um estudo como “Awaiting Classification Study”

Razões sugeridas para considerar um estudo como ACS	Racional e explicação
Informação insuficiente sobre o critério de inclusão / Informação insuficiente para decidir se o estudo é incluído ou excluído	Não há informações suficientes para confirmar se o estudo preenche os critérios de inclusão. Este julgamento deve ser realizado apenas após uma extensa tentativa de recuperar informações faltantes.
Um subgrupo do estudo preenche o critério de inclusão, mas os dados separados para este subgrupo não estão disponíveis	Em alguns casos, um estudo considera uma população mais ampla do que a subpopulação de interesse da revisão sistemática. Quando os dados para este subgrupo não estão disponíveis, mesmo após uma extensa tentativa de obtê-los, o estudo pode ser considerado como ACS.
Os autores da revisão não encontraram o relato na íntegra do estudo, e não há informações suficientes para decidir se o estudo realmente preenche o critério de inclusão	Se após a leitura do resumo ou de um relato parcial do estudo ainda não houve informação suficiente para decidir se o estudo preenche o critério de inclusão, o relato na íntegra do estudo deve ser recuperado. Se isso não for possível, mesmo após uma extensa tentativa, o estudo pode ser considerado como ACS. Entretanto, se houver informação suficiente para excluir ou incluir o estudo apenas com o resumo/retrato parcial, o estudo não pode ser considerado um ACS.
Não há relato do estudo em um idioma que os autores da revisão possam entender	Quanto um estudo potencialmente elegível está disponível em um idioma que os autores da revisão não podem entender e não podem traduzir, o estudo pode ser considerado como ACS. Idealmente, deve-se realizar um esforço para traduzir o estudo, e isto está cada vez mais facilitado por meio de softwares e outros mecanismos de tradução. A Cochrane também possui um sistema que pode realizar traduções para autores de revisões Cochrane (<i>Cochrane Task Exchange</i>).
Razões não sugeridas para considerar o estudo como ACS	Racional e explicação
O estudo não foi finalizado ou não está publicado	Quando um estudo não estiver finalizado mas preenche o critério de inclusão, ele deve ser considerado como um “estudo em andamento”. Se após avaliar o protocolo/registo do estudo não houver informação suficiente para decidir, ele pode ser considerado como ACS, mas apenas após uma extensa tentativa de recuperar mais informações.
Falhas metodológicas/ risco de viés	Aspectos metodológicos ou risco de viés dos estudos não são justificativas válidas para considerar ele como ACS.
Baixo número de participantes ou perdas excessivas durante o seguimento	O tamanho do estudo e/ou o número de participantes analisados não são justificativas para considerar o estudo como ACS.

Os autores do estudo possuem conflitos de interesse/estudo foi financiado pela indústria	Conflitos de interesse ou financiamento não são justificativas válidas para considerar o estudo como ACS.
Não há informação suficiente sobre os desfechos de interesse	Quando o estudo preencher o critério de inclusão, não há motivos para considera-lo como ACS, apenas pela falta de relato do desfecho de interesse.
Os dados numéricos do estudo não puderam ser extraídos para a realização de meta-análises (ou análises quantitativas)	Quando o estudo preencher o critério de inclusão, não há motivos para considera-lo como ACS, apenas pela falta de dados numéricos disponíveis para a realização de análises quantitativas ou meta-análises.
Um novo estudo foi publicado após o término da revisão e os autores da revisão não conseguem atualizar a revisão	Quando um novo estudo elegível for publicado após o término da revisão e realizar uma atualização não for possível, os autores devem discutir este aspecto na seção discussão ou adicionar um comentário ou nota de explicação à publicação. Deve ficar claro que a revisão será atualizada e o novo estudo será incluído na análise. Desta forma, este estudo não faz parte da categoria ACS.

Quadro 4. Exemplos ficcionais e relato adequado de justificativas válidas para considerar um estudo como “Awaiting Classification Study”

Razões sugeridas para considerar um estudo como ACS	Exemplos ficcionais de um relato adequado de justificativa
Informação insuficiente sobre o critério de inclusão / Informação insuficiente para decidir se o estudo é incluído ou excluído	<p>Após ler os relatos do estudo, não estamos certos se os participantes tinham dor lombar crônica. Nós contatamos os autores do estudo por e-mail (e-mail 1; e-mail 2) em duas ocasiões distintas (data 1; data 2) mas não recebemos uma resposta. Nós também contatamos a instituição do primeiro autor por telefone (data 3), mas também não recebemos resposta. Não estamos certos se os participantes do estudo realmente preenchem o critério de inclusão, e portanto, decidimos considerar o estudo como “<i>awaiting classification study</i>”.</p> <p>Após ler os relatos do estudo, não estamos certos se ele realmente foi um ensaio clínico randomizado. Contatamos os autores do estudo pelos seguintes e-mails (e-mail 1; e-mail 2) mas não recebemos uma resposta. Também contatamos a instituição do autor principal do estudo por telefone (data 1), mas não recebemos uma resposta. Como planejamos incluir apenas ensaios clínicos randomizados na nossa revisão sistemática, decidimos considerar o estudo como “<i>awaiting classification study</i>”.</p>
Um subgrupo do estudo preenche o critério de inclusão, mas os dados separados para este subgrupo não está disponível	Este estudo incluiu participantes com qualquer tipo de osteoartrite, e os dados dos pacientes foram apresentados de maneira agregada. Como nós planejamos apenas incluir participantes com osteoartrite de joelhos, nós tentamos contato com os autores do estudo para recuperar os dados separados para este subgrupo específico. A tentativa de contato foi realizada em duas ocasiões diferentes (data 1; data 2), mas não houve resposta. Também tentamos contatar a instituição dos autores pelo telefone (data 3), mas também não recebemos resposta. Portanto, decidimos considerar o estudo como “ <i>awaiting classification study</i> ”.

Os autores da revisão não encontraram o relato na íntegra do estudo, e não há informações suficientes para decidir se o estudo realmente preenche o critério de inclusão	<i>Nós encontramos apenas o resumo deste estudo. Com a informação disponível, não estamos certos se os participantes do estudo realmente preenchem o critério de inclusão desta revisão. Após uma busca extensiva, não conseguimos recuperar o relato na íntegra do estudo. Nós contatamos os autores em duas ocasiões diferentes, mas não obtivemos resposta. Como não estamos certos que os participantes do estudo preenchem nosso critério de inclusão, decidimos considerar o estudo como “awaiting classification study”.</i>
Não há relato do estudo em um idioma que os autores da revisão possam entender	<i>Nós apenas encontramos o relato deste estudo em Português. Não conseguimos avaliar se este estudo preenche todos os nossos critérios de inclusão. Não fomos capazes de traduzir o estudo, e tentamos contatos com os autores (datas; e-mails) mas não recebemos uma resposta. Como não estamos certos se este estudo é elegível para nossa revisão sistemática, decidimos considerar ele como “awaiting classification study”.</i>

4.4 Sugestão de *checklist* para autores de revisão sistemática, editores e revisores utilizarem quando encontrarem um possível “Awaiting Classification Study”

O **Quadro 5** apresenta uma sugestão de *checklist* que pode ser utilizado por autores, editores e revisores na presença de um estudo que está sendo considerado como ACS.

O uso deste *checklist* pode ser útil para padronizar a avaliação e o relato de tais estudos, aumentando a transparência, a reprodutibilidade e a confiabilidade da revisão.

Os **Quadros 3 e 4** são essenciais para a correta interpretação dos itens do *checklist* e devem ser usados como material de apoio.

Quadro 5. *Checklist* para autores de revisão sistemática, editores e revisores utilizarem quando encontrarem um possível “Awaiting Classification Study”

Item 1	A justificativa para considerar o estudo como “awaiting classification study” é válida? *
Item 2	Houve uma tentativa extensa para recuperar a informação necessária para o julgamento? **
Item 3	Há um relato claro das justificativas no relato da revisão sistemática? ***

Item 4	Há um relato transparente das tentativas para contatar os autores do estudo incluído? ***
Item 5	Há discussão do impacto da possível inclusão dos estudos considerados como “awaiting classification study” na revisão sistemática?

**Checar Quadro 3; ** Recomendamos duas tentativas de contato com o maior número possível de autores; Checar Quadro 4.*

5.1 Resumo dos principais achados

Após a análise das edições 1 a 6 de 2019, 97 das 260 (37,3%) RS continham pelo menos um ACS, e o número total de ACS incluídos foi de 426 (variando de 1 a 30 nas RS com pelo menos um ACS).

Desta forma, foi possível analisar um número considerável de justificativas, que foram categorizadas em 13 categorias. Após a análise, as justificativas encontradas foram frequentemente inadequadas ou mal relatadas, o que pode reduzir a confiabilidade e a reprodutibilidade das revisões Cochrane.

Dentre as justificativas adequadas, 111 justificativas (26,06%) afirmaram de alguma forma que não havia informações suficientes para decidir se o estudo era incluído ou não. Em 36 dos casos (8,45%), as justificativas foram relatadas pela presença de uma população mais ampla como critério de inclusão do estudo, sendo que não haviam dados separados para o subgrupo de interesse.

Dentre as justificativas inadequadas, um grande número de ACS possuía a justificativa ausente ou mal relatada (82 justificativas, 19,25%). Um número considerável de justificativas “parciais” também foi encontrado, incluindo-se “texto completo indisponível” (62 justificativas, 14,56%) ou “aguardando a tradução do estudo” (9 justificativas, 2,11%). Nestes casos, não ficou claro em qual nível a ausência ao acesso do texto completo impactou na decisão de considerar o estudo como AC. Pois, se apenas com a informação parcial destes relatos for possível checar os critérios de elegibilidade do estudo, considera-lo como ACS seria inadequado.

Outras categorias encontradas também são inadequadas frente a metodologia da Cochrane, incluindo-se: “alta porcentagem de perdas no estudo”, “autores do estudo tinham conflito de interesse”, “estudo finalizado mas sem resultados publicados”, “dados numéricos (quantitativos) indisponíveis para a extração de dados para realização de uma metanálise / sem dados numéricos relatados”, “estudo em andamento”, “alta porcentagem de perdas no estudo”. Todas estas justificativas poderiam ser consideradas no contexto de elegibilidade de estudos na revisão sistemática, mas por si só não compreendem uma justificativa adequada para classificar um estudo como ACS.

Outro aspecto importante foi o fato de que alguns ACS não eram apresentados no fluxograma PRISMA de algumas RS. Em várias das revisões, também não foi possível encontrar descrição suficiente das tentativas de contatar os autores do estudo. E mais importante, em várias revisões o impacto da inclusão de futuros ACS foram ignorados ou discutidos de maneira superficial.

5.2 Comparação com a literatura

Este estudo é a primeira análise formal dos ACS em revisões sistemáticas. Desta forma, não foi possível comparar os resultados com outros relatos publicados.

5.3 Pontos fortes e limitações

Este estudo possui algumas limitações. A categorização de estudos como AC pode ser considerada, de certa forma, subjetiva e algumas categorias avaliadas podem ter certo grau de sobreposição. Além disso, algumas justificativas relatadas de modo inadequado podem ter sido categorizadas em outras categorias que foram consideradas. Entretanto, este fato pode ser um indicativo de que a causa disto é o relato inadequado das justificativas.

A nossa análise também foi limitada apenas para revisões Cochrane, porém é de se esperar que revisões sistemáticas desenvolvidas sobre outros métodos possuirão achados muito similares. De fato, revisões não Cochrane podem possuir um cenário ainda mais preocupante, pois a maioria delas não categoriza estudos como ACS. A maior parte dos estudos que deverem ser considerados ACS com razões adequadas, provavelmente são excluídos de revisões não Cochrane.

5.4 Implicações para a prática

Para implicações para a prática, as orientações propostas nas **Quadros 3 e 4** podem ajudar a esclarecer as justificativas adequadas para se considerar um estudo como AC e melhorar o relato destas justificativas. O *checklist* proposto na **Quadro 5** também pode ser útil para que autores, *peer-reviewers* e editores manejem e relatem de maneira adequada os ACS em revisões sistemáticas.

5.6 Implicações para a pesquisa

Dois importantes aspectos podem ser relevantes para futuras pesquisas. Primeiro, é imperativo avaliar o impacto da classificação inadequada de estudos como ACS em revisões sistemáticas Cochrane, além de também ser necessário avaliar o impacto que a inclusão dos ACS tenha nos resultados das análises de revisões sistemáticas Cochrane.

Em segundo lugar, deve-se avaliar o impacto da implementação do *checklist* proposto. Futuros estudos podem ser desenhados para avaliar se a utilização das recomendações propostas realmente impactou no relato e na decisão de ser classificar um estudo como ACS.

6 CONCLUSÃO

Os resultados mostram que as principais justificativas para se considerar um estudo como AC em revisões Cochrane foram frequentemente inadequadas e relatadas de modo insuficiente. Este fato pode comprometer a transparência e a reprodutibilidade das revisões. Ainda é necessário um empenho para melhorar o manejo e o relato de ACS em revisões Cochrane, e as recomendações propostas podem ser um ponto de partida.

7 REFERÊNCIAS

- Babic A, Pijuk A, Brázdilová L, Georgieva Y, Raposo Pereira MA, Poklepovic Pericic T, et al. The judgement of biases included in the category "other bias" in Cochrane systematic reviews of interventions: a systematic survey. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):77. doi: 10.1186/s12874-019-0718-8.
- Babic A, Tokalic R, Amílcar Silva Cunha J, Novak I, Suto J, Vidak M, et al. Assessments of attrition bias in Cochrane systematic reviews are highly inconsistent and thus hindering trial comparability. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):76. doi: 10.1186/s12874-019-0717-9.
- Barcot O, Boric M, Dosenovic S, Poklepovic T, Cavar M, Puljak L. Risk of bias assessments for blinding of participants and personnel in Cochrane reviews were frequently inadequate. *J Clin Epidemiol.* 2019;113:104-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.05.012.
- Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med.* 2010;7(9):e1000326. doi: 10.1371/journal.pmed.1000326.
- Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD013340. doi: 10.1002/14651858.CD013340.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010;1(2):97-111. doi: 10.1002/jrsm.12.
- Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods.* 2017;8(1):5-18. doi: 10.1002/jrsm.1230.
- Boyd A, Bleakley C, Hurley DA, Gill C, Hannon-Fletcher M, Bell P, et al. Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD010528. doi: 10.1002/14651858.CD010528.pub4.
- Callister LC, Hobbins-Garbett D. Cochrane pregnancy and childbirth database: resource for evidence-based practice. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2000;29(2):123-8.
- Clarke M. History of evidence synthesis to assess treatment effects: personal reflections on something that is very much alive. *J R Soc Med* 2016;109:154–63. doi:10.1177/0141076816640243.

Clarke M, Chalmers I. Reflections on the history of systematic reviews. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(4):121-122. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110968.

Chalmers I. The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;703:156-63. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x

Chalmers I. Archie Cochrane (1909-1988). *J R Soc Med*. 2008; 101(1): 41–44. doi: 10.1258/jrsm.2007.071004

Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof*. 2002;25(1):12-37. doi:10.1177/0163278702025001003.

Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9.

Choi L, Pryce J, Garner P. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD012688. doi: 10.1002/14651858.CD012688.pub2.

Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. Random reflections on health services. Nuffield Provincial Hospitals Trust. London, 1972.

Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. 2019. Disponível em www.covidence.org.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;5(10):3-8. doi: 10.2307/1174772

Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267-76. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62228-X.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557

Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>.

Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em www.handbook.cochrane.org.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.

Ioannidis JP, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. PLoS Biol. 2015;13(10):e1002264. doi: 10.1371/journal.pbio.1002264.

Ioannidis JPA. Meta-research: Why research on research matters. PLoS Biol. 2018;16(3):e2005468. doi: 10.1371/journal.pbio.2005468

Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J: Chapter 6: searching for studies. In Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

Lenza M, Buchbinder R, Johnston RV, Belloti JC, Faloppa F. Surgical versus conservative interventions for treating fractures of the middle third of the clavicle. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD009363. doi: 10.1002/14651858.CD009363.pub2.

Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2:CD000154. doi: 10.1002/14651858.CD000154.pub3.

- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
- Machmutow K, Meister R, Jansen A, Kriston L, Watzke B, Härter MC, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD012855. doi: 10.1002/14651858.CD012855.pub2.
- McKnight RF, de La Motte de Broöns de Vauvert SJGN, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD004048. doi: 10.1002/14651858.CD004048.pub4.
- Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD012368. doi: 10.1002/14651858.CD012368.pub2.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
- Puljak L, Pieper D. Registration of methodological studies, that is, "research-on-research" studies-should it be mandatory? *J Clin Epidemiol*. 2019;115:35-36. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.06.017.
- Puljak L. Reporting checklist for methodological, that is, research on research studies is urgently needed. *J Clin Epidemiol*. 2019;112:93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.04.016.
- Puljak L. Research-on-research studies or methodological studies are primary research. *J Clin Epidemiol*. 2019;112:95. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.04.013.
- Santiago APC, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD007131. doi: 10.1002/14651858.CD007131.pub4.
- Saric F, Barcot O, Puljak L. Risk of bias assessments for selective reporting were inadequate in the majority of Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol*. 2019;112:3-58. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.04.007.
- Schoonees A, Lombard MJ, Musekiwa A, Nel E, Volmink J. Ready-to-use therapeutic food (RUTF) for home-based nutritional rehabilitation of severe acute malnutrition in children from six

months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD009000. doi: 10.1002/14651858.CD009000.pub3.

Schouten B, Avau B, Bekkering GTE, Vankrunkelsven P, Mebis J, Hellings J, et al. Systematic screening and assessment of psychosocial well-being and care needs of people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD012387. doi: 10.1002/14651858.CD012387.pub2

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Starr M, Chalmers I, Clarke M, Oxman AD. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25 Suppl 1:182-95. doi: 10.1017/S026646230909062X.

Sterne JAC, Egger M, Moher D. Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter type, placement and insertion techniques for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004680.

von Elm E, Ravaud P, Maclehorse H, Mbuagbaw L, Garner P, Ried J, et al. Translating Cochrane reviews to ensure that healthcare decision-making is informed by high-quality research evidence. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001516. doi: 10.1371/journal.pmed.1001516.

Yordanov Y, Dechartres A, Porcher R, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials. *BMJ.* 2015 Mar 24;350:h809. doi: 10.1136/bmj.h809.

Anexo 1. Número de registro na Cochrane Library de todas as revisões avaliadas (por edição)

	Edição 1	Edição 2	Edição 3	Edição 4	Edição 5	Edição 6
1	CD009075	CD012668	CD012212	CD012915	CD004680	CD007644
2	CD010473	CD011436	CD012743	CD004827	CD012628	CD012900
3	CD012424	CD004500	CD010677	CD001808	CD009903	CD004039
4	CD009009	CD012741	CD011501	CD012191	CD004969	CD007263
5	CD009218	CD005253	CD007506	CD011337	CD011320	CD012815
6	CD012621	CD013273	CD011518	CD004055	CD001480	CD010541
7	CD006471	CD010406	CD004318	CD012442	CD001176	CD011009
8	CD011101	CD012305	CD004705	CD009487	CD011399	CD000125
9	CD009768	CD012240	CD009261	CD011903	CD005522	CD013106
10	CD003331	CD007857	CD012387	CD007019	CD012625	CD012065
11	CD008940	CD013272	CD008521	CD009537	CD012832	CD004213
12	CD011651	CD001532	CD013069	CD013315	CD010455	CD008223
13	CD010008	CD012704	CD012836	CD004317	CD013024	CD012673
14	CD012510	CD012818	CD003154	CD012725	CD013340	CD008414
15	CD010871	CD011433	CD011847	CD011408	CD011270	CD010678
16	CD012041	CD012873	CD012287	CD011385	CD012688	CD009354
17	CD007798	CD012244	CD009031	CD011875	CD012578	CD012941
18	CD007076	CD012071	CD011000	CD013308	CD008388	CD008215
19	CD001501	CD004868	CD003690	CD009876	CD009613	CD009955
20	CD012167	CD007412	CD011269	CD012368	CD012845	CD002253
21	CD009363	CD013143	CD009660	CD008123	CD009760	CD011271
22	CD010827	CD001928	CD011268	CD012856	CD012855	CD011695
23	CD001324	CD009824	CD012064	CD012807	CD010919	CD012334
24	CD012483	CD003999	CD011671	CD008205	CD001287	CD009912
25	CD011825	CD011828	CD007411	CD011422	CD010127	CD012962
26	CD006583	CD010734	CD010748	CD012680	CD013160	CD012427
27	CD012722	CD012828	CD004905	CD007646	CD013000	CD011265
28	CD003179	CD012357	CD012277	CD013283	CD009000	CD001008
29	CD005619	CD000154	CD012278	CD012018	CD013336	CD013079
30	CD010290	CD012685	CD012279	CD001511	CD011150	CD012292
31	CD011204	CD012839	CD009825	CD011541	CD013098	CD003506
32	CD012819	CD003032	CD012473	CD012044	CD012533	CD010126
33	CD005431	CD012730	CD008944	CD005351	CD007138	CD011751
34	CD012405	CD006642	CD012223	CD010880	CD004962	CD002034
35	CD006085	CD012703	CD009562	CD013089	CD010068	CD009670
36	CD001118	CD006542	CD010778	CD010528	CD009219	CD009245
37	CD003753	CD011807	CD010355	CD011118	CD007231	CD000028
38	CD002752	CD004462	CD012930	CD004149	CD012611	CD013163
38	CD006404	CD007131	CD010019	CD001534	CD002850	CD013171
40	CD007293	CD011724	CD012347	CD000198	CD004780	CD012902
41	CD009841	-	CD011571	-	CD010990	CD001026

42	CD011451	-	CD010526	-	CD012785	CD012352
43	CD007834	-	CD005139	-	-	CD004048
44	CD012184	-	CD007868	-	-	-
45	CD010277	-	CD011380	-	-	-
46	-	-	CD008018	-	-	-
47	-	-	CD012164	-	-	-
48	-	-	CD006715	-	-	-
49	-	-	CD012521	-	-	-
50	-	-	CD012120	-	-	-

Anexo 2. Número de registro na Cochrane Library de revisões Cochrane com pelo menos um “*Awaiting Classification Study*” (por edição)

	Edição 1	Edição 2	Edição 3	Edição 4	Edição 5	Edição 6
1	CD009075	CD000154	CD004318	CD001808	CD004680	CD008223
2	CD009218	CD003032	CD004705	CD004055	CD012628	CD008414
3	CD011101	D004462	CD004905	CD007019	CD011320	CD010678
4	CD009009	D006542	CD012212	CD013315	CD011399	CD009912
5	CD003331	CD007131	CD010677	CD011408	CD005522	CD009245
6	CD001501	CD007412	CD007506	CD012368	CD012832	CD013163
7	CD007076	CD011828	CD011518	CD012856	CD013340	CD004048
8	CD007798	CD012668	CD009261	CD008205	CD012688	CD012815
9	CD009363	CD012818	CD012387	CD01534	CD008388	-
10	CD009768	CD012839	CD011847	CD010880	CD009760	-
11	CD010827	CD012873	CD012287	CD010528	CD012855	-
12	CD011651	-	CD012836	-	CD001287	-
13	CD012167	-	CD011671	-	CD009000	-
14	CD011825	-	CD007411	-	CD012533	-
15	CD006583	-	CD010748	-	CD004962	-
16	CD005619	-	CD012279	-	CD009219	-
17	CD010290	-	CD008944	-	CD007231	-
18	CD011204	-	CD012223	-	CD004780	-
19	CD012819	-	CD010778	-	-	-
20	CD001118	-	CD012930	-	-	-
21	CD003753	-	CD011571	-	-	-
22	CD002752	-	CD010526	-	-	-
23	CD009841	-	CD005139	-	-	-
24	CD012424	-	CD007868	-	-	-
25	-	-	CD008018	-	-	-

ABSTRACT

Objectives: To identify the reasons for considering a study as an “awaiting classification study” (ACS) in Cochrane reviews and to propose a guidance for management and reporting the decision for encoding a study as an ACS.

Study Design and Setting: A cross-sectional analysis of Cochrane reviews, conducted in the Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brazil.

Methods: All Cochrane systematic reviews of interventions published in the issues 1 to 6/2019 of the Cochrane Library were assessed. The reviews were manually identified in the Cochrane Library website and its references were manually extracted by two independent authors and organized in a pre-established form. Disagreements in the selection and extraction process were solved by consulting a third researcher. The justifications to consider the classified studies as ACS were distributed in 13 distinct categories.

Results: We included 260 Cochrane reviews that classify the study 426 as ACS. The categories more frequently observed to classify the study as ACS were: no sufficient information to include or to exclude (111, 26.06%), justification not reported/not clear (82, 19.25%), study completed but without published results (64, 15.02%) and full text unavailable (62, 14,56%). Other alleged reasons were more infrequent. A guide for authors, reviewers and editors of systematic reviews was proposed to facilitate and make the process of classification more transparent. A checklist was also proposed and may be useful to manage and report ACS in future reviews. We suggested reasons for considering a study an ACS and proposed a checklist that may be useful to proper manage and report ACS in future reviews.

Conclusion: The findings of this study showed that the main justification to categorize the studies as ACS were often inadequate or underreported by the review authors. This can be considered a shortcoming that compromise the transparency, reliability and reproducibility of Cochrane reviews. The adoption of a standardized checklist may be an initial strategy to improve this scenario. Future actions are warranted to better understand the impact of ACS in Cochrane systematic reviews and other systematic reviews.

Keywords: 1. Cochrane reviews. 2. Awaiting Classification Studies. 3. Systematic Reviews. 4. Reporting quality.

Apêndice 1. Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



São Paulo, 16 de julho de 2019
CEP N 9888260619

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): Rachel Riera

Depto/Disc: Medicina/med Baseada Em Evdeincias

Pesquisadores associados: Rafael Leite Pacheco (unifesp); Ana Luiza Cabrera Martimbianco (unifesp); Rachel Riera (orientador)

Título do projeto: "Avaliação crítica da categorização de estudos como "awaiting classification" em revisões sistemáticas Cochrane".

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa|UNIFESP/HSP

Este estudo tem como objetivos, avaliar o critério para a decisão de categorizar estudos como "awaiting classification" em revisões Cochrane de intervenções e avaliar se o impacto dos estudos categorizados como "awaiting classification" foram discutidos pelos autores de revisões Cochrane de intervenções.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, na reunião de 08/07/2019, **ANALISOU e APROVOU** o protocolo de estudo acima referenciado. A partir desta data, é dever do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do protocolo.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do protocolo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. **Relatórios parciais** de andamento deverão ser enviados **anualmente** ao CEP até a conclusão do protocolo.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Miguel Roberto Jorge

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ªed. São Paulo: BC; 2005.